

CONSULTA EN SALA

UNIVERSIDAD DEL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE SALUD PUBLICA

TESIS
2352

PROP. DR. JORGE DANIEL LEMUS

**EPIDEMIOLOGIA DEL COLERA EN LA
ARGENTINA**

TESIS DE DOCTORADO EN SALUD PUBLICA

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

BUENOS AIRES

OCTUBRE DE 1993

Universidad del Salvador
Sala de Lectura
de Medicina

PROF.DR. JORGE DANIEL LEMUS



**USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR**



Padrino de Tesis: Prof. Dr. Juan Enrique Passaro

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

INDICE GENERAL

- 1 - INTRODUCCION**
ETIMOLOGIA DEL TERMINO Y LAS SEIS PRIMERAS PANDEMIAS
- 2 - EL VIBRIO CHOLERA**
ANTECEDENTES MICROBIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS Y
EPIDEMIOLÓGICOS
- 3 - LA SEPTIMA PANDEMIA**
- 4 - REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE LA OCURRENCIA DE
CASOS AUTOCTONOS DE COLERA EN LOS PAISES
DESARROLLADOS**
- 5 - LA EPIDEMIA EN AMERICA**
- 6 - LA EPIDEMIA EN LA ARGENTINA**
 - 6.1 - ANTECEDENTES HISTORICOS**
 - 6.2 - PRE-EPIDEMIA**
 - 6.3 - EPIDEMIA**
 - 6.4 - ANEXOS - NORMAS Y PROTOCOLOS NACIONALES
Y MUNICIPALES**
- 7 - ESTUDIO SOBRE NOTIFICACIONES NO CONFIRMADAS
DURANTE LA EPIDEMIA ARGENTINA**
- 8 - COLERA Y VUELOS INTERNACIONALES**
- 9 - BIBLIOGRAFIA**

En todas las épocas, en todos los países del mundo, se ha considerado siempre y se considera aún hoy, como una verdadera calamidad una epidemia de cólera; quiere decir que su pronóstico es grave.

No obstante, esta gravedad es muy variable en los distintos países y en las distintas epidemias coléricas. El clima, la temperatura, la estación, el suelo, los eclipses de sol y luna, las variaciones atmosféricas influyen más o menos en las invasiones como en los recrudecimientos, pero hay sobre todo dos causas principales que influyen en la mortalidad: el grado de adelanto higiénico de un país, y el modo de vivir de sus habitantes.

En el primero, consiste al invasión epidémica, en el segundo el incremento de ésta; téngase presentes estas dos últimas causas, y podemos prescindir en un todo de las demás.

DR. BERARDO RODRIGUEZ - EL COLERA

*Breves apuntes sobre un estudio tomados en el Rosario de Santa Fe durante la epidemia de 1886 y 1887.
Buenos Aires, 1889.*

1 - INTRODUCCION

ETIMOLOGIA DEL TERMINO Y LAS SEIS PRIMERAS PANDEMIAS



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

1.1 - A PROPOSITO DEL TERMINO "COLERA"

Desde el punto de vista estrictamente etimológico "cólera" proviene del latín "bilis" y está relacionado históricamente con las diarreas a través de la teoría galénica de los cuatro humores. CORDMINAS y PASCUAL refieren un femenino [bilis, ira] y un masculino [cólera-morbo (enfermedad)], tomados del latín tardío cholera-erum, "bilis", y del latín cholera,-erae, "enfermedad causada por la bilis" (44).

Para comprender mejor de qué modo vino el término "cólera" a corresponder con la enfermedad epidémica que conocemos, es necesario remontarse a algunos años antes de su aparición explosiva en Europa (explosiva solamente, porque existen al parecer suficientes pruebas de que siglos antes ya afectaba ese continente, describiéndose incluso una epidemia en Inglaterra entre 1669 y 1675), cuando aún no se había acuñado una denominación para ella, sencillamente porque no se existía separada nosológicamente del gran grupo de las diarreas agudas graves.

El Diccionario de la Lengua Castellana (212) compuesto por la Real Academia Española en 1729 (casi un siglo antes de la primera pandemia) define "cólera" como el "humor cálido, seco y amargo, que imita el color amarillo" y agrega: "es uno de los cuatro que residen en el cuerpo humano. Se halla en el estómago, pasa a las venas y al intestino; y según la parte en que

predomina o se destempla, causa diferentes enfermedades, como vómitos y otras. Son varias sus diferencias, porque también lo hay frío y seco, que imita al color negro o de centella muerta, otro que se compone de los dos referidos, por lo que se lo llama atrabilis; y así otros muchos que conocen y distinguen muy bien los físicos. Viene del latino cholera, por lo cual parece debía escribirse con h, pero el uso está en contrario (Fr.L.de Gran. symb, part I, Cap. 26; S.I.). Estos dos excrementos susodichos, que son cólera y melancolia, sirven también después de desechados para otros efectos, porque la cólera tiene ciertas vías por donde descende a los intestinos (LAG. DIOSC. LIB. I,CAP. 28)".

Asimismo relaciona la voz con el intestino, cuando en otra parte expresa: "bebido un sextario de olio y miel con una hémica de agua, purga la cólera y los humores crudos (ESPIN. ESCUD. FOL. 112). Dióle tan gran corrupción, que no se le parecía haber tenido dieta, que la cólera desbarató cuanto las almendras y pasas habían detenido"....."Derrámase este humor colérico por todo el cuerpo; y así viene el hombre a hacerse ictericiado"

Por lo que se comprende, hasta la primera parte del siglo XVIII se asociaba el humor "cólera" con la bilis y el flujo biliar, "excrementos que debían eliminarse por los intestinos a riesgo de pasar a la sangre y producir ictericia. De cualquier modo y según el interesante ejemplo de las almendras y las uvas pasas, ya se asociaba a este humor con las diarreas, al punto que a finales de ese siglo existía una clasificación nosológica para las "diarreas coleriformes".

Debe referirse también aquí que ya este diccionario separa el "cólera" sentimiento, al expresar que "por analogía significa "ira; porque ella comunmente procede de humor colérico". Esto tiene también su importancia porque NEVES CANDELAS sugiere que se

debería usar cólera en femenino (la cólera) y que su masculinización posterior tuvo por objeto diferenciar enfermedad de sentimiento (31).

Para avanzar en el análisis del término, es conveniente revisar la ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA (Vol. III - Edimburgo) de 1771. En ella ya se habla de "diarrea biliosa" y se acuña signosintomatológicamente al "cholera Morbus", lo que demuestra que todas las diarreas graves se agrupaban bajo esa denominación nosológica que no deja de ser interesante porque -como luego se discutirá- es preferible epidemiológicamente tenerlas agrupadas, habida cuenta que se trata de un mismo problema de salud, que la etiología no siempre es posible confirmarla bacteriológicamente y que, por sobretodo, aleja la atención del punto fundamental que son y fueron las bases socioeconómicas de estas afecciones.

Así expresa: " Cólera o vómito y flojedad, es una violenta diarrea por arriba y por abajo, proveniente de una contracción convulsiva del estómago y del intestino, causada Generalmente comienza en Agosto y rara vez llega a la primera semana del mes de Septiembre, al menos que sea un caso falso a partir de un exceso. Se describe a partir de vómitos, inflamación y distensión del abdomen y del intestino, así como precordialgias y sed; el pulso es rápido, pequeño y desigual; hay calor y ansiedad, náuseas, sudoración y contractura de piernas y brazos, desmayos y frialdad en las extremidades, que mata al paciente en 24 horas.

A pesar de que esta enfermedad esta generalmente precedida por eructos ácidos y mal aliento, dolores punzantes en el estómago e intestinos; enseguida después, todo de repente y al mismo instante, los vómitos y la flojedad comienzan a atacar. Los restos de la comida anterior son los primeros en eliminarse, luego, humores biliosos, mezclados más o menos con moco, más

tarde amarillos y por último sanguinolentos, luego negros, generalmente con exceso de ácido corrosivo, junto con eructos y gases y a veces con sangre. Las evacuaciones son muy frecuentes. Además dolores punzantes y retortijones con inflamación umbilical. A medida que la enfermedad avanza la sed es mayor, las extremidades se vuelven frías, hay palpitaciones, hipo, dejan de orinar, y hay sudoración generalizada. Es común la pérdida de conocimiento y convulsiones.

No hay enfermedad, salvo las plagas o fiebres pestilenciales que maten tan rápido como ésta, especialmente si ataca a personas ancianas o chicos, o a una persona débil sin defensas. Lo más intenso es la sed y el calor, lo más importante es lo que se elimina por los intestinos y lo más cierto es el peligro. Si la bilis es negra y mezclada con sangre negra, la muerte es inevitable. Ni los catárticos ni eméticos son de utilidad en esta enfermedad, pero el vómito puede ser provocado mediante la ingesta de gran cantidad de agua tibia mezclada con manteca o aceite; y purgante con aceites. Otros pacientes pueden tomar caldo de pollo."

Por otra parte, en 1836 la Encyclopedie des Gens du Monde (45), dada a luz pocos años después del comienzo de la primera pandemia, incorpora por primera vez el vocablo en su concepción actual. Refiere que con ese término (cholera-morbus) se denomina "una enfermedad apenas conocida en Francia antes de 1832, época en la cual una cruel epidemia le ha venido a dar una fuerte popularidad. Ahora todos los ojos fueron dirigidos sobre esta enfermedad, todos los espíritus se afanan en buscar su naturaleza, su causa y su tratamiento, mas el flagelo a pesar de todas las previsiones, trastornando todas las teorías, prosigue su marcha, y nosotros la vemos en este momento golpear las

comarcas meridionales de Francia, que parecen haber sido olvidadas en su primera invasión".

En seguida esta obra trata de aclarar una expresión que, si bien antigua, comienza a ser usada específicamente en otro sentido; "la denominación híbrida de cólera-morbus no representa al espíritu sino una idea incompleta; aquella que galantemente expresa la rapidez con que la enfermedad golpea y destruye al hombre que gozaba de las más perfecta salud o, en fin, a aquella que expresa "pasión" o "diarrea colérica" pareciendo atribuirle a la bilis un rol que ya no le corresponde en esta enfermedad"

Por otra parte diferencia inteligentemente otras diarreas infecciosas que se producían esporádicamente en Francia y que formaban parte del antiguo término "diarreas coléricas" o "colerinas" de la nueva descripción: "de todos los tiempos se ha observado en los países cálidos, donde las estaciones o la temperatura es muy elevada, una enfermedad denominada cólera-morbus esporádica, que presenta como fenómenos principales los vómitos y las deyecciones continuas de materias biliosas, mucosas y serosas, acompañadas de violentos dolores en el vientre, de calambres en los miembros y de un enfriamiento notable de todo el cuerpo, con una ansiedad física y moral extrema. Esta dolorosa escena termina, en la mayoría de los casos, por la muerte en algunas horas, y más de una vez sin duda, lleva a pensar en un envenenamiento. Suposición que fue muchas veces sostenida al ser afectadas gran número de personas al mismo tiempo, en circunstancias uniformes". Pero agrega " la epidemia de 1832 ha probado que esta "colerina", es una infección de naturaleza inflamatoria, y los médicos están bien convencidos que, a pesar de ciertas analogías, no es el cólera-morbus asiático...Esta enfermedad común en la India, donde se la llama Mordechi, en China Oáluan, Hida en árabe, Queb en persa y en sánscrito

Sinanga, presenta formas propias"

Podemos advertir que, en realidad, la signosintomatología era bastante parecida entre el cólera esporádico (también llamado "nostras") y el "asiático", pero la gran diferencia era su enorme propagación, probablemente fruto de las nuevas condiciones socioeconómicas de la población europea, que comenzaban a ser afectadas por la concentración en las grandes ciudades, los sistemas laborales, la miseria y el hambre.

Con todo, el nuevo vocablo para una enfermedad que comenzó a recorrer el mundo, se separó del antiguo "humor colérico" y el más próximo de "diarrea colérica" o "biliosas" para ser conocido en poco tiempo como término único para un proceso con etiología y fisiopatología propia; "cólera-morbo asiático: epidémico, contagioso y originario de las orillas del Ganges, que se manifiesta con vómitos y evacuaciones ventrales de materias líquidas, acuosas, blanquecinas y parecidas al agua de arroz con copos albuminosos, supresión de orina, gran descomposición del semblante y hundimiento de ojos, calor interno, frialdad marmórea de la piel, cianosis, calambres violentos, pulso débil hasta el extremo de hacerse casi imperceptible, afonía, sin menoscabar la integridad de las facultades intelectuales" (7)

En suma, que los datos bibliográficos que hemos analizado, sugieren que es muy difícil diferenciar las descripciones de la signosintomatología de las diarreas graves (generalmente mortales), llamadas tradicionalmente cólera-morbus, del nuevo síndrome, que permitió la introducción de una subclasificación en cólera esporádico o nostras y cólera morbus asiático, más adelante sencillamente cólera. Es muy probable que las diarreas causadas por el vibrio existieran autoctonamente en Europa, por lo menos en el siglo XVIII en Inglaterra. NAJERA (1976) sugiere

que el cambio nosológico proviene del hecho incontrovertible de que Europa estaba viviendo un proceso de cambio; pobreza rural a miseria de los suburbios que se agravaría con el transcurso del siglo XIX en la misma medida que avanzara la revolución industrial(36).

En esas condiciones, y como luego sería una característica indisolublemente ligada al cólera, esta enfermedad adquiere un nicho ecológico que permite su crecimiento en masivas epidemias, haciéndose más ostensible y obligando a los poderes políticos locales -por primera vez- a buscar en el exterior la "culpa" de su "introducción", disimulando los verdaderos determinantes socioeconomicos que condicionan su progreso.

En favor de esta hipótesis existen varios argumentos:

1 - Existen pruebas históricas de epidemias indistinguibles sintomatológicamente del "cólera asiático" desde el siglo XVI (WILLIS, SYDENHAM, ETC.). Es más, diarreas epidémicas están descritas por Tucídides en la 5ta. centuria AC (229).

2 - Viajeros que recorrieron la India y comarcas vecinas no han encontrado las supuestas epidemias cólericas que luego se extendieron a Europa (7).

3 - Las pequeñas comunidades rurales de las amplias regiones alcanzadas por las pandemias, con un régimen de vida muy diferente al de los grandes suburbios urbanos, donde a pesar de la pobreza, la población estaba bien nutrida, no hacinada, en otras condiciones laborales y de vivienda, no sufrían cólera o tenían de él consecuencias menos importantes.

4 - La teoría miasmática fue apoyada por los poderes políticos y

académicos locales, aún luego de los descubrimientos de SNOW y KOCH, entre otros, porque permitía una explicación menos comprometida sobre su propagación, logrando cerrar un círculo epidémico basado en la triada:

importación de países asiáticos -----> aire contaminado ----->
inevitabilidad

que consiguió dejar de lado -por casi un siglo- los factores principales (miseria-hambre y falta de cultura - inexistente saneamiento) conocidos hasta por la propia población involucrada. Se acuñó así una suerte de Historia Oficial de la propagación del cólera, que en esencia no ha cambiado, basada en la "culpabilidad" de un supuesto transmisor, llámese viajero, alimento, avión o individuo poco higiénico.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

1.2 - LAS SEIS PRIMERAS PANDEMIAS

A fines del siglo XIX se discutía aún si el cólera había existido desde tiempos históricos en la India (THOLOZAN) o si en cambio, la gran manifestación epidémica de 1817 fue el primer contacto de esa región con el flagelo, siendo "cólera esporádico o nostras" los antecedentes previos (DAHREMBERG).

La verdad es -como ya explicitamos- que en las relaciones de Marco Polo acerca de sus viajes por la Indochina y las islas de la Sonda hacia fines del siglo XIII no se hace mención ninguna de

la existencia del cólera en aquellos países, ni a tradiciones que revelaran sus estragos en épocas anteriores. Nicolo Conti, que viajó por Oriente en la primera mitad del siglo XV, guarda el mismo silencio con relación a cuestión tan importante. Poggio Bracciolini, que cuenta el viaje de Conti, afirma que no se vió en la India ninguna de esas grandes epidemias que con frecuencia iban a devastar Europa, y, sin embargo, Conti atravesó el Indo y acompañó numerosos ejércitos en siete expediciones diferentes.

Méndez Pinto, viajero portugués del siglo XVI, fue muchas veces prisionero y vendido como esclavo. A su vuelta a Portugal en 1558 publicó la relación de sus correrías, extendiéndose mucho en la descripción de las enfermedades reinantes en la India, y no mencionó nada respecto al cólera. Únicamente cuenta que sitiando el rey de Burma la ciudad de Prom, se declaró en su ejército una terrible epidemia que mató en pocos días más de 80.000 hombres, entre ellos 500 portugueses; pero de sus detalles no resulta que aquella invasión pudiera parecerse al cólera.

Entre los cronistas portugueses del siglo XVI es cuando empieza a hablarse de grandes y extrañas epidemias que ocasionaban en los países del Sur y del Oriente de Asia gran mortalidad en muy poco tiempo; pero las descripciones son tan deficientes que no se encuentra en ellas apoyo para ver claramente en ellas prueba alguna de la existencia de cólera.

De cualquier modo, y hasta donde se puede establecer, pronto fue totalmente aceptada en el siglo XIX la versión del punto de origen idostánico, constatándose secundariamente que a cada pandemia correspondía un recrudecimiento anterior en la India (229), y sin tomarse en cuenta el carácter endémico de la enfermedad en este país.

Las grandes festividades hindúes fueron determinadas como epicentros del contagio (7); "Gangadwara, Yugurnath y

Conjeveram, son tres ciudades santas para los pueblos fanáticos de la India y visitadas durante ciertas épocas del año por innumerables peregrinos. Más de un millón se reúnen a veces en la época de la feria en Gangadwara, a la desembocadura del Ganges; pasan de quinientos mil los que en las ceremonias sagradas de junio y julio se aglomeran en Yugurnath, en la costa de Orissa, al Noroeste del Golfo de Bengala, y no bajan de doscientos mil los que en el mes de mayo llegan a Conjeveram, situada a quince millas al Sur de Madrâs.

Llegan a los lugares sagrados todos estos peregrinos extenuados de hambre, de fatiga y de miseria, después de haber andado muchos centenares de leguas a pie y bajo un sol abrasador. Después, a la aglomeración de gentes y a las malas circunstancias del viaje, se suman otras condiciones perjudiciales en extremo, como son la mala alimentación, la falta de agua potable, la acumulación de inmundicias, y entonces empieza a manifestarse en aquellas apiñadas muchedumbres la aterradora faz de la epidemia. La muerte siega millares de aquellos infelices; en el año 1783, en las fiestas de Gangadwara perecieron más de 20.000 personas en ocho días. Y es que en ocasión de tales peregrinaciones, ciertas enfermedades, que aunque endémicas en aquellos países ofrecen de ordinario muy poca intensidad, estallan entonces con violencia suma y se extienden y se transmiten después por gran parte de la tierra."

Esta suerte de historia oficial del cólera establece como la primera manifestación formidable con las características típicas que hoy presenta, a la epidemia de 1781. A Bengala y las regiones situadas al borde del Ganges llegó en 1815 y 1817, produciendo millares de víctimas en pocas semanas (7, 45). De allí progresó hacia el este, al Imperio Birmano, el Reino de Siam, las islas

del Mar de las Indias y, por fin, a China en 1820, donde cuenta la leyenda que desapareció gracias a un "viento del norte muy violento, acompañado de abundantes nevadas". Hacia el oeste llegó a Bombay en 1821 y luego a Arabia, Persia y Egipto. En 1823 REHMANN, Médico del Emperador de Rusia la observa en Astrakán.

Esta vía clásica de avance, (doble vía) fue desde la primera pandemia el camino habitual de invasión; marítima, mediada por los mercaderes; y terrestre a través de Persia y Siria al mediterráneo y de Astrakán a Rusia.

A partir de allí, durante cuatro oportunidades consecutivas, con un lapso aproximado de diez años, asoló más territorios que ninguna otra enfermedad infecciosa. Su impacto en la sociedad fue inmenso, constituyendo el germen de las preocupaciones por los problemas de salud pública y de la etiología de las enfermedades infecciosas. "Las guerras, los avatares políticos y, lo más importante de todo, las condiciones económicas, hicieron crecer extraordinariamente el número de emigrantes" suponiéndose que solo así el cólera de la India avanzaba por todo el planeta: gracias a la mayor facilidad de comunicaciones y a los activos movimientos migratorios de comienzos del siglo XIX (229).

La primera pandemia comenzó en la India en 1826, con antecedentes desde 1824 en Bengala, China y Rusia Asiática. Invadió el Gilán y el Mazanderán, provincias septentrionales de Persia situadas a las orillas del Caspio. Permaneció estacionada durante el invierno y en la primavera fue propagándose por la orilla occidental del Mar Caspio, mostrándose en Junio de 1830 en Selián. Tomó a partir de aquel punto dos caminos; siguiendo por Bakú, Kuba y Derbent, llegó a Astrakán, y remontando el Volga se extendió por todas las comarcas rusas a partir del mes de agosto,

mientras tanto la enfermedad se propagaba en la otra parte por el valle del Kura hacia Tiflis, invadiendo todo el Cáucaso.

En Rusia pareció desaparecer con los grandes fríos pero en la primavera reapareció en las provincias occidentales rusas propagándose primero por Polonia, conducida por el ejército ruso que marcha contra Varsovia. Fueron invadidas después Moldavia y Galitzia hacia el sur y las provincias del Báltico hacia el Norte, y desde esta región, a fines ya del año 1831, partió la infección para Inglaterra. El 4 de Noviembre apareció en el puerto de Sunderland, el 27 de Enero de 1832 en Edimburgo y el 10 de Febrero en Londres. De Inglaterra se propagó a Irlanda, Francia y Holanda. El 15 de marzo de presentó en Calais y a los once días en París, desde donde se extendió en todas direcciones por la Europa occidental y meridional.

Las teorías y las conjeturas sobre su modo de transmisión se contaban por miles; fueron estudiadas las caravanas, los cursos de aguas, la dirección de los vientos, etc. para explicar como el flagelo atravesaba montañas y mares. El cálculo aproximado de muertes llegó a 15 o 20 millones de personas (45), y ya estas primeras descripciones observaban que si bien atacaba a ricos y pobres, era con estos donde se ensañaba más ferozmente. Los climas y las estaciones no parecían impedir su marcha: ningún estudio meteorológico hallaba asociación con su progreso y las medidas terapéuticas se revelaban inútiles. Un autor se preguntaba en Francia: "El cólera volverá a los países ya devastados?... que hará luego de esta excursión que ya lleva 20 años?... solo queda el silencio de la resignación".

El cuadro clínico sorprendió a los médicos europeos no habituados a las diarreas agudas graves por su increíble rapidez: "su invasión es súbita y sin fenómenos precursores; si bien

puede afectar a cualquiera, los más expuestos son los ancianos, los enfermos, los que tienen excesos o privaciones de todo género. De pronto les aparece un cruel y vivo dolor de estómago, náuseas y vómitos de una serosidad blancuzca donde flotan copos del mismo color, mientras el vientre comienza a despedir un líquido similar sin intervalos. El paciente presenta un aspecto cadavérico...la vista se pierde, la respiración se ralentiza, el pulso se hace insensible y la secreción de la orina se suspende completamente. Calambres dolorosos tiran de los músculos de todo el cuerpo....las facultades intelectuales participan más o menos del cuadro general. A veces están intactas las facultades intelectuales, pero lo común es un abatimiento espiritual o una desesperación....como si el paciente viera la muerte cara a cara".

"El cólera-morbus es una de las enfermedades más graves que existen, ella termina con la muerte en un gran número de casos, a menos que no se los socorra rápidamente, y este socorro aún no siempre es eficaz porque no se conoce la naturaleza y las causas del mal. La propia cuestión misma de saber si el cólera morbus es o no contagioso no está totalmente resuelta, bien que en general todos se inclinan a creer que la enfermedad no se propaga de las personas enfermas a las sanas" (persona a persona)... "La teoría más probable que reúne el mayor número de médicos esclarecidos es que el cólera consiste en un verdadero envenenamiento producido por miasmas distribuidos en la atmósfera, que excluye la idea de contagio. Estos miasmas transportados por los vientos, forman un colchón susceptible de subir o bajar, y por consecuencia de pasar los cordones sanitarios, así, sucesivamente, después de 1817, época donde la enfermedad salió de la India, alcanzó diversas regiones del globo, mostrándose a grandes distancias en corto espacio de tiempo...una vez

introducido dentro de la economía de la respiración, estos miasmas atacan el sistema nervioso de una manera análoga a los diversos venenos vegetales o animales, siendo sus efectos más o menos marcados según la cantidad de lo respirado y las circunstancias en que se hallaban los individuos en el momento del contacto."

"El cólera morbus es una enfermedad fácil de distinguir de todas las otras, siendo sus características principales las deyecciones y los vómitos de materias blancuzcas, el enfriamiento, los calambres y el color azulado de la piel.....Las medidas higiénicas conocidas, empleadas con discernimiento, son los principales agentes preservativos tanto para las masas como para los individuos. Las probabilidades estan en favor de la opinión que siendo el aire la causa (veneno) del cólera, todo que se pueda hacer sobre la composición o el movimiento de la atmósfera será considerado como útil. Así el fuego, que los ancianos emplean con razón, las fumigaciones de toda especie, etc., son medidas a disponer. Se evitará salir de noche, época donde el enfriamiento del aire hace descender sobre la tierra los vapores que el sol elevó a regiones superiores. El régimen alimentario amerita una atención especial, justamente porque el cólera comienza por los órganos digestivos y una ligera diarrea le precede, se deben excluir los vegetales y otros excitantes.....evitar los bruscos cambios de temperatura, las fatigas exageradas, y tratar de conservar la tranquilidad, sin lo cual todas las otras consideraciones son insuficientes. Así y todo se ve que la población ignorante y supersticiosa, miserable e intemperante es en la que se halla el mayor número de víctimas y es también la primera atacada".

Resulta sumamente interesante observar en esta primera

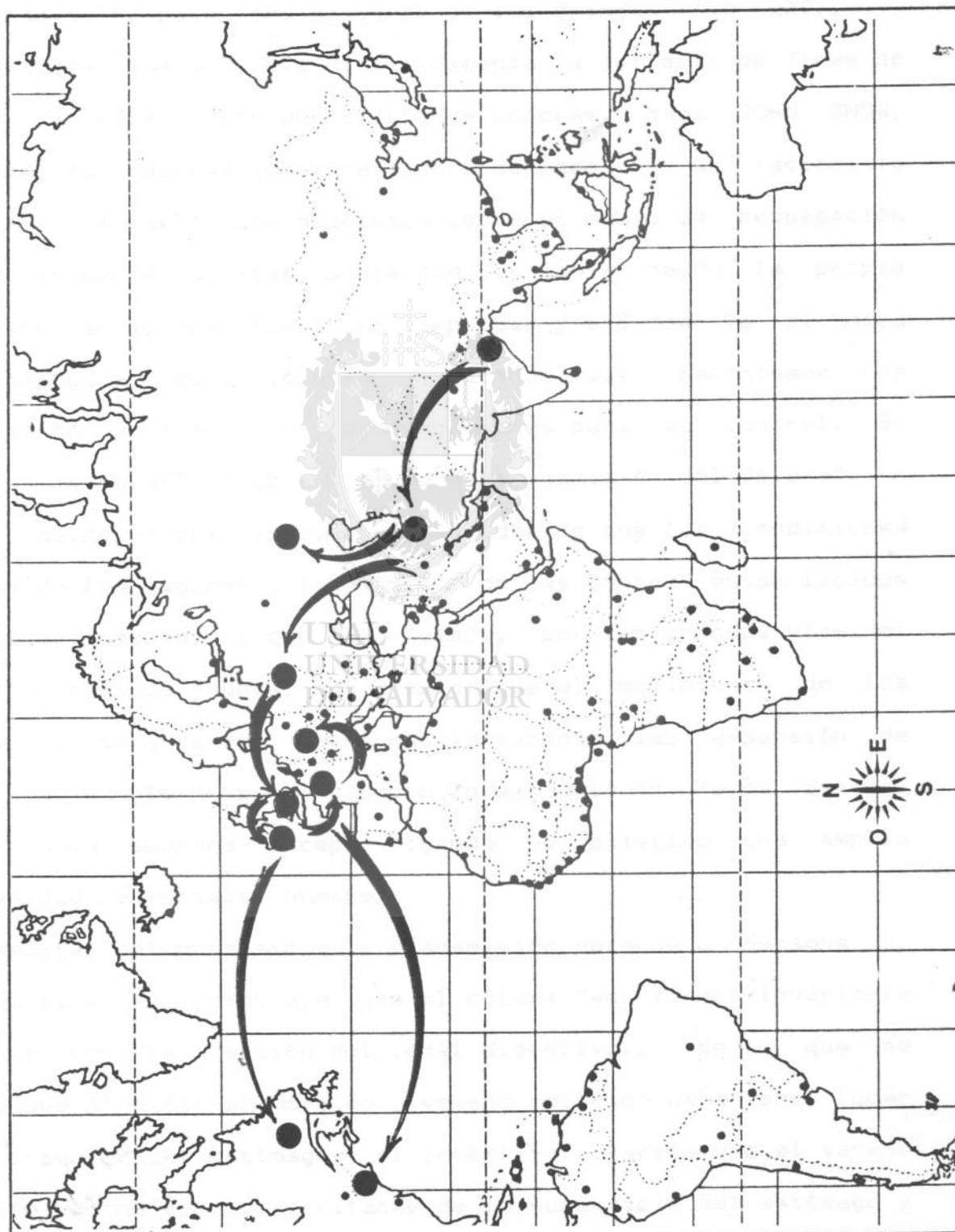
pandemia, en donde, como se ha expuesto y como se verá en las epidemias argentinas, la ciencia oficial creía en su propagación aérea, que la población ya había advertido (años antes que SNOW) su relación con el agua; "las clases inferiores se obstinan en la mayor parte de los países a atribuir el flagelo al emponzoñamiento de las fuentes o de las bebidas y de los alimentos. Los mismos médicos fueron perseguidos como emponzoñadores y corrieron riesgo de vida".

Los franceses crearon una serie de comisiones sanitarias que actuaron en las ciudades afectadas para tratar de prevenir la enfermedad de la mejor manera posible (229).

La epidemia también alcanzó al continente americano, ingresando por Quebec y Nueva York (Gráfico Nro. 1.1)

La segunda pandemia comenzó en 1840 y se dio por concluida en 1862. Se supone que fue traída por el ejército inglés enviado a China para impedir la importación de opio. BALAGUER PERIGUEL y BALLESTER ANON (229) sugieren que fue muy favorecida por las revoluciones europeas de 1848 al crearse circunstancias coyunturales que facilitaron una mayor dispersión de la epidemia. Hacia el año 1846 hizo su mayor brote, después de haberse manifestado en Selián, procedente del extremo Oriente, se propagó siguiendo una marcha semejante a la invasión de 1830. Apareció a principios de 1847 en Derbent, en Kuba y en Temir-Khan-Chury, desde donde fue transportado a Rusia por los soldados enfermos enviados a tomar las aguas de Kisliar; el 16 de Julio del mismo año ya se encontraba en Astrakán. Al mismo tiempo por el Sur se corría hacia Tiflis, propagándose después por la gran vía militar que atraviesa el Cáucaso a la altura de siete mil pies; al principio de agosto ya estaba la plaga en Stauropol, en la

PROPAGACION DE LA PRIMERA PANDEMIA DE COLERA



vertiente opuesta de la cordillera . Por una parte, pues, el cólera franqueo el Mar Negro e invadió sus puertos; por otra atravesó Rusia, Alemania, Francia, Italia, y España. Asimismo alcanzó a EEUU en donde penetró simultáneamente por Nueva York y Nueva Orleans, llevado esta vez por los emigrantes alemanes, suguiendo su propagación, el curso de los grandes ríos (229).

Resulta insoslayable historicamente la epidemia de fines de Agosto de 1854 en un subdistrito de Londres, pues JOHN SNOW, mediante la observación inteligente del hecho y un raciocinio inductivo, formuló una hipótesis sobre el medio de propagación (paradojicamente similar a la que ya había hecho la propia población en Europa) que logró comprobar y explicar la dinámica epidemiológica del cólera, indicando sus mecanismos de transmisión y formulando recomendaciones para su control. Su clásica monografía "Sobre el modo de transmisión del Cólera" en donde, desde un principio, abona la idea de que las "condiciones físicas de los lugares y los hábitos de las gentes" están ligados a esta enfermedad, y que ella "viaja, por las grandes vías del contacto humano, nunca más rápido que el movimiento de las gentes, y en general, mucho más lentamente...su expansión de pueblo a pueblo no puede siempre investigada en forma exacta, pero nunca aparece excepto cuando ha existido una amplia oportunidad de contacto humano".

Medita entonces sobre la transmisión persona a persona y, fundamentalmente, concluye que el cólera "en forma invariable comienza con la afección del canal digestivo... de lo que se deduce que el material mórbido o veneno colérico debe tener lugar en el interior del estómago y el intestino...Parece que el veneno colérico actúa como un irritante de la superficie del estómago y del intestino extrayendo líquido de la sangre de los capilares,

por un poder análogo al de las células epiteliales de varios organismos que extraen las diferentes secreciones en el cuerpo sano, ya que el material mórbido del cólera teniendo la propiedad de reproducirse, debe necesariamente tener un tipo de estructura, parecida a la de una célula. No es objeción el hecho de que la estructura del veneno cólerico no pueda verse al microscopio, ya que el material mórbido de la viruela y del chancro pueden solo reconocerse por sus efectos y no por sus propiedades físicas. El período transcurrido entre la entrada del material mórbido y el comienzo de la enfermedad es llamado período de incubación. /Es en realidad un período de reproducción del material mórbido. En el cólera este período es mucho más corto que en la mayoría de otras enfermedades epidémicas o comunicables; en general fluctúa entre 24 y 48 horas. Es por la brevedad de este período y por la cantidad de veneno mórbido contenido en las evacuaciones que el cólera a veces se propaga con increíble rapidez".

Seguidamente SNOW hace una intervención -una verdadera contrastación de su hipótesis- a propósito del brote de cólera en Broad Street, Golden Square y su cruce con Cambridge Street y calles aledañas; " tan pronto como me enteré de la situación, sospeché de alguna contaminación del agua de la muy frecuentada bomba de agua. Pesquisas posteriores me demostraron que no existía en esa localidad ninguna otra circunstancia común, diferente al agua de la bomba mencionada".

Estudia cronologicamente los casos entre el 19 de Agosto y el 30 de Septiembre, su dinámica, especialmente luego del día 8 de septiembre en que la fatídica bomba fue cerrada, y el extraordinario caso de los 60 obreros de una cervecería en Broad Street -nunca tomaban agua porque se les permitía beber cierta cantidad de malta- que no sufrieron cólera.

Compara las tasas de ataque entre los que consumieron agua

de Broad Street vs. los de otras fuentes (58,3% vs. 0,7% respectivamente) y concluye demostrando la necesidad de la transmisión hídrica del brote; "cualquiera que sea la hipótesis que se adopte sobre la naturaleza y causa de la enfermedad" (4). Este estudio es considerado el primer ejemplo clásico de investigación epidemiológica científica y aún hoy sigue siendo analizado; así la necesidad de tomar en cuenta la migración de la población del lugar -además del cierre de la ya célebre bomba- para evaluar realmente la disminución del número de casos fatales (57).

La tercera epidemia fue periodizada entre 1863 y 1875. Comienza con un recrudecimiento en la India y sigue un rumbo distinto a las anteriores, inaugurando la vía marítima de propagación, y demostrando que el peligro no está localizado exclusivamente en el Mar Caspio, sino que existe también y más terrible por el lado del Mar Rojo.

En la Meca fue donde la epidemia de 1865 empezó su marcha. Allí se dice que había sido importada antes por buques procedentes de la India cargados de peregrinos. Hacia fines de Abril estalló el cólera con todo su furor en la Meca y en Medina; los médicos enviados de Egipto encontraban los cadáveres en las calles y en las mezquitas; más de 30.000 peregrinos perecieron en pocos días.

El Egipto fue después el primer país infectado a causa de su proximidad con la Meca. Barcos cargados de peregrinos procedentes de este punto arribaron a Suez, dieron declaraciones falsas sobre su estado sanitario, y al poco tiempo, primero en las inmediaciones del Canal Mahmudie, donde los peregrinos establecieron su campo, y después en Alejandría, empezó a

manifestarse la epidemia. A los dos meses el cólera había matado 4.000 personas en Alejandria y más de 40.000 en todo el Egipto.

Aterrada la población extranjera emigró en masa y repartió por todas partes la infección. El cólera se desarrolló en Constantinopla, en Esmirna, Beiruth, Mesopotamia, Odessa, etc. alcanzando Nueva York y a Guadalupe, apareciendo en estos puertos en el mismo día en que los buques infectados hicieron el desembarco. Amplias zonas de América fueron alcanzadas (229).

De los puertos orientales del Mediterráneo se propagó rápidamente a los occidentales, constituyéndose estos en nuevos focos, de donde irradió la epidemia al interior de los países respectivos. Buques conduciendo pasajeros de la Meca, infectados de cólera, llevaron la epidemia a Marsella, donde se presentó en junio; de Marsella se propagó a Tolón, Arlés, París y a toda Francia.

Un comerciante francés, procedente de Marsella, trajo la infección a España, desembarcando en Valencia el 8 de Julio. La enfermedad se propagó rápidamente, primero a las comarcas de alrededor, después a toda la península. El 22 de Julio se presentó en Barcelona, el 20 de Agosto en Cartagena y en Murcia, el 6 de Septiembre en Sevilla, el 1ero. de Octubre en Elvas, de donde pasó a Lisboa. Por la parte Norte se propagó también, atravesando en Julio Aragón y parte de Castilla, presentándose en Madrid el 15 de Agosto. Con terror se recuerdan los estragos que por toda la península hizo entonces la epidemia.

Por lo que se ve la vía marítima ofrecía aun más rapidez para la transmisión del cólera que la vía terrestre. De todos modos se observó que " si la marcha del cólera esta en razón directa de la rapidez de las comunicaciones, nunca ha excedido a esta rapidez. La plaga fatal ha seguido siempre las corrientes humanas, los ríos navegables, las vías comerciales terrestres y

marítimas, se ha parado donde los viajeros se hayan detenido, y ha respetado siempre los sitios aislados de todo contacto exterior". Los ejércitos en movimiento han favorecido mucho la propagación de la epidemia (7).

La cuarta pandemia (última del siglo XIX) se dió entre 1883 y 1894. Comenzó en Egipto, donde llegó procedente de Bombay. En 1884 invadió Francia, Italia y España. Se dice que un brote en Hamburgo contribuyó considerablemente a la aceptación de la teoría de Koch sobre el origen bacteriano de la enfermedad, lo que recién se terminó de aclarar en las últimas décadas del siglo. Dicen BALAGUER PERIGUELL Y BALLESTER ANON que " en la pugna entre los seguidores de la teoría miasmática, como CHADWICK, SOUTHWOOD SMITH o el propio VIRCHOW; y contagionistas, como WILLIAM BUDD o JOHN SNOW, fue la opinión de los primeros la que prevaleció durante casi todo el siglo. Aunque ya se sospechaba anteriormente la existencia de un germen específico causante de la enfermedad (HERGT, 1838, PETTENKOFER, 1858) , sólo en 1883 Roberto KOCH aisló y cultivó el *Vibrio cholerae*."

En abono de nuestra afirmación de que la teoría miasmática se mantenía por las razones comentadas está el hecho de que la comunicación de KOCH al Consejo Imperial de Sanidad de Berlín (1883), causó un enorme impacto en toda Europa provocando una verdadera avalancha de publicaciones y de comentarios entusiastas entre los jóvenes liberales, y vivas discusiones y críticas entre los elementos más conservadores, aferrados a la teoría miasmática (229).

Por último, ya en este siglo se produjeron aun dos pandemias

y recién en 1923 la enfermedad volvió a quedar localizada en sus áreas endémicas de la India y otros países asiáticos, con excepción de la epidemia aislada que se registró en Egipto en 1947 (30).

Se ha dicho que aunque no pueden dejarse de lado los factores de tipo biológico, lo cierto es que en el desencadenamiento de las epidemias jugaron un importante papel otra serie de elementos de orden económico y social como muy bien ha señalado ROSEN (1958). Los ferrocarriles y la navegación revolucionaron los transportes y como consecuencia de ello, el contacto entre grupos sociales de muy distinto nivel sanitario y la posibilidad de contagio, eran infinitamente mayores (229).

Es insoslayable analizar en este punto -y antes de pasar a la séptima pandemia- porque desapareció el Cólera por casi medio siglo, misterio último relacionado con el primero; como apareció en 1817. Muchos factores implicados en su propagación crecieron: migraciones, transportes, endemia India; algunos no se modificaron sustancialmente, como la terapéutica, pero si hubo otros que disminuyeron radicalmente: el cólera desapareció en aquellas regiones en donde el sostenido desarrollo socioeconomicocultural modificó las condiciones de vida de amplias masas poblacionales. Desapareció para siempre. Pero también desaparecieron para siempre las diarreas agudas y graves de cualquier otra etiología, al punto que hasta un mínimo número de casos es publicado como una rareza.

Otras áreas se vieron beneficiadas con las medidas de control internacional, aun con menores niveles de desarrollo, pero mantuvieron la prevalencia local de diarreas, indicador de sumo riesgo sanitario y nicho fértil para reiniciar el círculo del cólera, cuyo única diferencia es su más alta transmisibilidad y rapidez evolutiva. Por último hubo regiones en que el flagelo

siguió su vida endémica, constituyendo para el extranjero un riesgo considerado dentro del grupo de "accidentes", sin ninguna trascendencia como posible vector.

En síntesis que la historia del cólera es la vieja historia del hambre, la miseria y la falta de saneamiento y se podría decir, metafóricamente, que cuando produce un incendio sanitario, no se debe sobrestimar la importancia del factor iniciador, sino mas bien de la acumulación previa de los elementos combustibles.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

2 - EL VIBRIO CHOLERA

ANTECEDENTES MICROBIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS Y EPIDEMIOLOGICOS



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

2.1 - ASPECTOS MICROBIOLOGICOS DEL VIBRIO COLERA

Ante todo se debe aclarar que se entiende por olera a "una enfermedad típicamente caracterizada por una diarrea aguda, grave y deshidratante con heces en agua de arroz, consecuencia de la infección por *Vibrio cholerae*" (Comité de Expertos en Cólera de la OMS, 1967)

El cólera tiene una larga historia de investigación científica, con algunas características especiales en cuanto a su epidemiología, descrita en Londres por JOHN SNOW en 1850 discutida por autores de la talla de AUSTIN FLINT o von PETTENKOFER (125) y redescubierta por FROST en la década del 30, pero el primer informe completo de sus aspectos clínicos, bacteriológicos y epidemiológicos fue publicado en 1880 como resultado de un trabajo realizado en Egipto. (Koch 1884) (84-86)

Pero a pesar de su larga historia de investigación y estudio, nueva información se va agregando en cuanto a sus mecanismos patogénicos e inmunológicos como también aspectos epidemiológicos y de transmisión.

AGENTE INFECCIOSO

La familia de los VIBRIONACEAE incluye varios enteropatógenos humanos del género VIBRIO. Son Gram negativos, móviles, elongados (0,5 a 1,53 micrones), de forma curva o en virgula. No poseen cápsula, o esporulados, anaerobios facultativos y poseen un solo flagelo polar (Gráfico Nro. 2.1).

El agente causal del cólera es el V. Cholerae. Hay más de 60 serogrupos O, pero sólo el O1 es el responsable de las epidemias de cólera. Existen 2 biotipos, clásico y El Tor y a su vez 3 serotipos que son Inaba, Ogawa y, mucho menos común, Hikojima. Las diferencias se basan en la existencia del antígeno O termoestable, siendo la última una forma intermedia, que contiene ambos antígenos específicos (46).

Produce una enterotoxina termolábil similar a la Escherichia coli. (62-78-112)

Un segundo grupo de V.cholerae, que también aglutina antisuero O1 pero no produce enterotoxina, es conocido como V.Cholerae O1 atípico, teniendo algunas propiedades bioquímicas que difieren de las del otro grupo. Estos fueron aislados en aguas de lugares donde existe el cólera en forma endémica, como es en Brasil, Inglaterra y en U.S.A.. Se cree que no son enteropatógenos.

Un tercer grupo son aquellos que no aglutinan antisuero O1 pero que poseen similitud genética y bioquímica con el v. cólera O1. Estos son llamados v. cólera no O1(114). Se los ha asociado con algunos casos individuales de diarrea coleriforme y con algunos brotes. Algunos v. cólera no O1 producen una enterotoxina del tipo del v. cólera O1.

Para su cultivo y desarrollo se pueden utilizar medios no selectivos y selectivos. Entre los primeros podemos nombrar agar extracto de carne, agar gelatina, agar bilis de buey desarrollando colonias planas y transparentes cuando son vistas bajo la luz oblicua. En el medio agar gelatina aparece un halo borroso de gelatina líquida alrededor de la colonia que ayuda a su reconocimiento.

Dentro de los medios selectivos para el v. cólera y v. parahemolítico cabe citar al TCBS agar . Es un medio útil para trabajar en terreno ya que no requiere esterilización. Desarrolla colonias planas y amarillas debido a la fermentación de la sucrosa, a diferencia del parahemolítico que da colonias verdes ya que fermenta la sucrosa.

Su mecanismo de acción es a través de una exotoxina producida por el serogrupo O1 actuando directamente sobre la mucosa intestinal provocando la secreción de fluidos y, por consiguiente, la diarrea.(66-81-196)

La toxina colérica posee 2 subunidades, una subunidad A y 5 o 6 subunidades B que actuando juntamente modifica el epitelio intestinal. La subunidad B se une a un receptor de membrana, que es un gangliósido Gm1, en forma irreversible permitiendo al entrada de la subunidad A. Esta activa la adenilciclase con el aumento de la formación de AMPc, alterando de esta manera la función celular. El efecto de la toxina dura aproximadamente 36 hs., terminando cuando las células afectadas son reemplazadas por células nuevas.(3) La entrada al organismo de la toxina colérica generaría anticuerpos contra las subunidades B ya que la subunidad A tendría poco poder antigénico.(28)

También se han descripto hemoaglutininas que aglutinan eritrocitos humanos y de pollo; estas son inhibidas por D- manosa, siendo un marcador confiable para el biotipo El Tor. Existen otras hemoaglutininas que podrían jugar un papel importante en su adherencia a la pared intestinal (79).

TRANSMISION:

Si bien clásicamente se acepta que los animales no juegan un

papel muy importante en la propagación de la infección, nuevos estudios obligan a tomar con cautela esta afirmación. En la zona Oeste de Colorado (EEUU) RHODES Y COL. (122) aislaron *Vibrio* no 01 de caballos, ovejas y bisontes. Asimismo DODIN Y COL. (140) demostraron experimentalmente la infección del camello, lo que se suma al aislamiento de *Vibrio* no 01 de estos mismos animales en diversas caravanas. Este dato sería extremadamente importante para explicar el avance de la enfermedad en la zona desértica de Africa. En los últimos años también se constataron vibrios en aves acuáticas (Colorado y Utah, 1989) (176).

INCUBACION

Por lo general el periodo de incubación es corto y la aparición de los primeros síntomas tienen lugar entre 0,5-5 días (promedio de 3 días) de la entrada del agente infeccioso al organismo. Se ha visto que el periodo de incubación está inversamente relacionado con la cantidad de agentes que ingresan al organismo.

PERIODOS DE CONTAGIO:

Los convalescientes de cólera excretan vibriones en forma intermitente y por periodos de duración variable. Se ha visto que el 50% elimina vibriones aproximadamente durante 5 días; el 30% lo hace hasta 15 días mientras que el 10% podría llegar a 25 días. O sea que el periodo de detección del vibrión en pacientes

convalescientes es menor de 20 días y cuando los pacientes son sometidos a tratamiento con tetraciclina este periodo disminuye a 3 días como máximo.(241).Sólo un 5% excretan vibriones durante un mes, siendo poco común encontrar casos que eliminen durante 2 meses.(28, 127).El portador convaleciente es un fenómeno raro, eliminan vibriones por heces en forma intermitente(3).Se halla en personas mayores de 50 años y que no hubieran recibido terapia antibacteriana correcta. El vibrión estaría alojado en la vesícula biliar y de ahí pasaría al intestino delgado. En estos pacientes hay evidencia de infección vesicular aún en ausencia de enfermedad clínica o radiológica(48-241)

La infección asintomática es poco frecuente y está vinculada con el biotipo El Tor. Estas personas se denominan portadores sanos y serían de importancia en la diseminación de la epidemia, siendo frecuente en niños. Esta situación de portador sano dura pocos días(menos de 10 días); los cultivos en heces son positivos y no hay evidencias de infección vesicular(241).

RSISTENCIA

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

En las zonas donde el cólera es endémico, la reiteración de la reinfección por vibrión cólera lleva a un tipo de inmunidad gradual y que crece con el correr del tiempo. Esto explicaría porque en estas zonas las infecciones se ven más en niños que en los adultos a diferencia de las epidemias donde ocurre lo inverso. Pero a pesar de esto, los casos en adultos son más frecuentes que en niños (85).

Como ya dijimos, la infección por vibrión cólera confiere inmunidad, pero sólo contra ese serotipo durante aproximadamente

un año. Una investigación realizada en Bahrein ha demostrado que los lactantes que recibían biberón tenían un riesgo mayor de enfermar que los que eran amamantados. A través de la leche materna se transmiten factores protectores, como la lactoferrina y lisosimas que inhiben la infección provocada por el Vibrión. (47)

Los resultados de estudios hechos por Clemens y col. en niños de una comunidad rural de Bangladesh, sugieren que el amamantamiento está relacionado con una disminución del riesgo de cólera severo, reforzando la posibilidad que la vacunación en madres confiera protección a sus hijos en zonas endémicas ($OR=0,53$ $p=0,05$) (47). Existen otras posiciones al respecto como es la de Glass y col. que sostienen que los anticuerpos de la leche materna no protegerían de la colonización con vibrión cólera 01 pero si los protegería de la enfermedad cuando son colonizados (100).

Algunas observaciones revelan ciertas analogías entre El Tor y las infecciones por Shigella. El reemplazo del v.cholerae clásico por este biotipo, más resistente, como agente etiológico predominante de la séptima pandemia es comparable a la sustitución de las especies de Shigella más frágiles por la Sh. sonnei dotada de mayor resistencia. Sin embargo, la imprevisible capacidad del cólera para propagarse en condiciones apropiadas y provocar la muerte en pocas horas si se demora el tratamiento, pone en relieve el cariz mucho más grave de esta enfermedad y la necesidad de extremar la vigilancia (30).

PRESENCIA Y SOBREVIVENCIA EN EL MEDIO AMBIENTE

EL AGUA

La relación entre el cólera y el agua fue objeto de estudio

en muchas investigaciones y es muy importante para entender la epidemiología del cólera. Existen varios trabajos relacionados con la presencia del V. cólera en el agua; especialmente sobre el aislamiento en ríos, tanques, fuentes, pozos de comunidades donde tienen lugar casos de cólera (67, 82, 94, 104, 174, 183).

En la siguiente tabla se resumen los datos de sobrevivencia del vibrión en el agua (Gráfico Nro. 2.2)

Se ha visto que en agua pura (agua clorada de canillas) puede sobrevivir durante un mes a una temperatura de 4 C y de 2-14 días a 20-30 C, mientras que en aguas no tratadas de pozo el tiempo de sobrevivencia llega a un mes a 4 C y de 1-20 días a 20-30 C. En el agua de mar puede durar 2 meses a 4 C y 6-60 días a 20-30 C. También se ha discutido su supervivencia y propagación en agua de lluvia (149, 203).

Está claro que la capacidad del vibrión es mayor en aguas ricas en nutrientes y agua de mar, hervidas o esterilizadas previa a su contaminación con vibrión cólera, porque no solo eliminaría microorganismos que pudieran competir con el vibrión sino que mejoraría la composición química del agua haciéndola favorable para el desarrollo del vibrión cólera. Su adherencia al zooplancton y a los crustáceos facilitaría su sobrevivencia en el agua. La luz del sol acorta considerablemente la sobrevivencia del vibrión. A pesar que El Tor tendría una sobrevivencia mayor en agua que el Clásico, no hay estudios definitivos que lo demuestren. En determinaciones hechas en Chesapeake Bay se vio que variaban las concentraciones de vibriones según la salinidad y la temperatura, registrándose la mayor concentración (hasta 46 por l) en zonas donde la salinidad era de 0,3 a 1,7‰ durante el verano con una temperatura de 28 C. El hallazgo de Vibrión cólera no estaba relacionado con contaminación con materia fecal, desprendiéndose

que el vibrión sería una especie autóctona en el ecosistema de estuarios.(228).

Existiría la posibilidad de un reservorio ambiental tanto para las formas atípicas, non O1 como para vibrión O1. Esta estaría dada por la afinidad de estos organismos por la quitina.Nabin y col(1979) encontraron que el 70% de los vibriones que fueron mezclados durante 6hs. con polvo de crustáceos en una solución salina del 4,2% con un pH 6,2 a 20 C, se adsorbieron a las partículas de quitina Estos vibriones resistieron el medio ácido simulando el gástrico(pH 1,6-1,8 durante 13 minutos). También se multiplicaba cuando era incubado durante 2 días a 37 C en una solución salina de 4,2 % conteniendo quitina. En Bangladesh se pudo observar la afinidad del vibrión cólera O1 por las superficies de las raíces de ciertas plantas, especialmente Eichhornia crassipes, manteniéndose viable por mucho más tiempo que si se encontrara libre en el agua(28).

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

HECES Y AGUAS RESIDUALES

El principal resrvorio del cólera en el ambiente son las heces humanas. Las personas infectadas, pero que no han desarrollado enfermedad eliminarían (10)2- (10)5 / gr. de heces, mientras que aquellos que han enfermado eliminarían entre (10)6- (10)9 por ml. de deposiciones líquidas en agua de arroz. A diferencia de otras infecciones bacterianas intestinales, la prevalencia de eliminación de vibriones en poblaciones sanas es muy baja(menor del 1% aún en zonas endémicas).

En la siguiente tabla se resume la sobrevida en heces (Gráfico Nro. 2.3)

El tiempo de sobrevida es inversamente proporcional a la temperatura; en regiones tropicales y subtropicales a temperatura ambiente el vibrión no duraría más de 5 días en heces. Tiene mayor sobrevida en heces líquidas que en blandas o sólidas.

AGUAS RESIDUALES

No hay suficiente información en lo que respecta a la presencia de vibrión cólera en aguas residuales dado que en la mayoría de los países en desarrollo, los sectores de la población que están expuestos al cólera no poseen agua corriente en los baños, con la consecutiva falta de aguas residuales.

En la tabla del Gráfico Nro. 2.4 se hace referencia a la sobrevida del vibrión en aguas residuales.

Algunas aguas residuales se convierten en medios de cultivo apropiados para el desarrollo de V. Clásico, El Tor y V. Cholerae no 01. No hay diferencia de sobrevida entre los distintos serotipos y biotipos. Por lo tanto el promedio de sobrevida es de 1-24 días a 20-30 C, disminuyendo este tiempo con temperaturas mayores. También la sobrevida es mayor en aguas residuales esterilizadas que en aguas residuales sin tratamiento.

42

Dodin y Felix(1972) demostraron que El Tor se mantenía viable durante 7 semanas a 28 C en el sudor humano y en gasas empapadas en sudor y conservadas en condiciones de humedad. Este concepto tienen especial importancia en la epidemiología del cólera en zonas áridas del Oeste de Africa. Otros estudios demostraron que el vibrión podía multiplicarse en el sudor humano. Esto podría explicar la transmisión del cólera entre los mineros de Sudafrica sometidos a altas temperaturas.

SUPERFICIES

Su sobrevivencia es limitada dada su sensibilidad a la desecación. Se ha visto una mayor persistencia en ciertos materiales, especialmente en ropas de algodón humedecidas con sudor.

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

SUELOS

Se observó en experimentos hechos en Israel que El Tor podría sobrevivir durante 4 días en suelos que se iban secando lentamente, llegando a 10 días cuando el suelo se mantenía húmedo con aguas residuales no contaminadas.

También se comprobó que las lombrices comunes(Lumbricus terrestris) que ingerían vibrión colérico morían. Los vibriones se multiplicaban en las lombrices, llegándose a aislar concentraciones de hasta $(10)^7$ por ml. de homogeneizado de

lombriz

ALIMENTOS

La mayoría de los casos documentados de cólera serían a partir de pescados o mariscos provenientes de aguas contaminadas como también de la ingesta de vegetales frescos regados con aguas contaminadas(5). En pescados y mariscos el vibrión cólera sobrevive 2-5 días a temperatura ambiente llegando a 7-14 días en refrigeración, por lo que estos alimentos se convierten en una importante fuente de propagación, como lo sugieren una importante cantidad de estudios (65, 93, 98, 106, 150, 165). En vegetales la sobrevida es de 1- 10 días; 1-3 días a temperatura ambiente y hasta 10 días en medios refrigerados(30).

Es común la venta de trozos de melón o sandías expuestas al aire durante varias horas, facilitando el rápido desarrollo del vibrión en estas superficies. También el arroz podría convertirse en un medio de transmisión del cólera aún cuando está cocido y mantenido a temperatura ambiente como ocurre en los puestos de venta callejeros (5) y -elemento a veces olvidado- el hielo si no está fabricado con agua segura (170).

La sobrevida es mayor en comidas cocidas, húmedas y no ácidas, siendo El Tor de mayor durabilidad. Este medio de propagación es reconocido como uno de las principales fuentes de extensión de la enfermedad (83, 120, 152, 194).

Se ha visto en investigaciones realizadas con el biotipo El Tor que la dosis necesaria para provocar la enfermedad era menor cuando se suministraba con comida que cuando se suministraba con pequeñas cantidades de agua. No se pudo determinar si esto

ocurría porque la comida neutralizaba la acidez gástrica o porque el vibrión se adhería a algunas partículas en la comida protegiéndose del pH gástrico(28). Asimismo la manipulación poco higiénica de la comida permite que el inóculo se multiplique hasta alcanzar límites de suma peligrosidad, siendo este un mecanismo muy habitual de contagio (147, 153, 168, 182, 189, 197)

La dosis inefectiva o la cantidad de microorganismos que deben ingerirse para causar el daño se estima en 1.000 pero existen evidencias de que puede ser de 100 o menos. De esta manera, en un caso extremo un portador lleva tantos microorganismos como para afectar a un millón de personas (216).



2.2 - CARACTERISTICAS FISIOPATOLOGICAS

El acontecimiento fisiopatológico básico en el cólera (40) es la respuesta del intestino delgado a la exotoxina elaborada por el vibrión colérico. Este organismo ácido sensible debe atravesar el estómago, luego ingresar al intestino delgado y propagarse allí para establecer la infección (79); la misma aparece cuando el vibrión elabora la suficiente cantidad de toxina como para estimular la secreción excesiva de la mucosa del intestino delgado. Esta respuesta de la mucosa es exclusivamente causada por la presencia de la exotoxina (223), ya que la misma no la invade ni produce lesiones a su nivel.

La toxina colérica es una exotoxina proteica (enterotoxina) llamada colerágeno, de peso molecular 84000, que actúa estimulando a la adenilciclase de las células mucosas del

epitelio intestinal ,con transformación del ATP en 3-5 AMP cíclico,con paso masivo a la luz intestinal de cloruro de sodio y bicarbonato, que arrastran pasivamente grandes cantidades de agua(232). Por esta razón las heces coléricas son casi isotónicas con el plasma, con la misma concentración de iones cloro y sodio,el doble de bicarbonato y casi cinco veces mas concentración de potasio.Esta toxina induce una secreción neta de fluidos a nivel del intestino delgado casi exclusivamente, y el sitio de mayor secreción serían las criptas epiteliales(40).Esto no excluye la posibilidad de que existan contribuciones de secreción gástrica pancreática o biliar al fluido intestinal,pero se sabe que estas regiones efectúan solo un escaso aporte a las pérdidas durante el periodo diarreico agudo.(241)

La producción de fluido yeyunal es mayor y mas prolongada que la del ileon.(248)Los efectos de la infección colérica sobre el colon en modelos experimentales han sido contradictorios (223).Mientras que en el modelo canino (40)luego de la infección con bacterias vivas, el colon produce escaso fluido o nulo,en la experimentación con ratas(232) se observaron cambios en la secreción neta de agua , sodio y en la absorción de los mismos.

En el trabajo de Speelman y colaboradores(249),con una casuística de 12 pacientes estudiados,se pudo confirmar la disfunción colónica que se produce durante la fase aguda del cólera,la que consiste en una disminución de la absorción del agua que recibe del intestino delgado y aumento de la secreción de potasio.El mecanismo de esta disfunción sería la respuesta a la acción de la toxina colérica que ocasionaría, al igual que a nivel de yeyuno-ileon, un aumento del AMP cíclico en las células epiteliales colónicas.(241, 244).

La relevancia de la función colónica en el cólera es que un colon normofuncionante, que en un adulto puede absorber hasta

aproximadamenete hasta 5 litros de solución electrolítica por día, protegerla al paciente contra la diarrea, aún cuando existiera un gran aumento de producción de líquido por parte del intestino delgado. Por otro lado, una pérdida de la capacidad absorbtiva colónica o un colon en estado netamente secretorio(249), facilitaría la expresión clínica de la diarrea durante la infección del intestino delgado.

ANATOMIA PATOLOGICA



Hasta la actualidad aún subsisten algunas opiniones en contra de las que sostienen la integridad de la mucosa del intestino delgado en el cólera (244, 249), aunque los más recientes estudios señalan la ausencia de lesión en todos los casos biopsiados (232), y plantean además que para que pueda producirse la elaboración masiva de fluido intestinal, que se observa en la enfermedad, se requiere una mucosa funcionando o hiperfuncionante.

Estas investigaciones demuestran no sólo la integridad de la mucosa, sino que la mayor parte del contenido de las heces coléricas es moco más que células descamadas (248).

Estudios efectuados en animales, también confirmaron que la mucosa ileoyeyunal se mantiene intacta, y responde con una actividad hipersecretoria a la presencia de la enterotoxina colérica, además de mantener su capacidad absorbtiva (96).

En observaciones postmortem inmediatas, la mayor parte de las alteraciones de la mucosa consisten en un aumento de la celularidad de la lámina propia y del epitelio y grados avanzados de congestión vascular. Otros hallazgos pueden ser interpretados como consecuencia de la severa deshidratación, hipovolemia, pérdida de potasio y hemoconcentración.

Algunos segmentos intestinales se encuentran colapsados y se puede observar pérdida de la humedad natural de la mucosa. Excepto que el examen se efectúe post-mortem inmediato, se observa autólisis de la mucosa, las placas de Peyer muestran marcada hiperplasia y se encuentran elementos linfocitos notablemente prominentes en el intestino delgado.

La hiperplasia es menos marcada en los nódulos linfáticos, esplénicos y mesentéricos. Las lesiones pulmonares son frecuentes y se encuentran en formas de bronconeumonías en casi la mitad de los casos fatales. Esto es acompañado por diferentes grados de edema y congestión pulmonar, con paredes alveolares prominentes y marcado ensanchamiento septal. El edema alveolar y la formación de la membrana hialina pueden desarrollarse relativamente rápido y clínicamente se pueden auscultar rales húmedos en las primeras 24 - 48 horas del comienzo de la enfermedad (249).

Estas lesiones se mejoran rápidamente con la restauración del volumen líquido y del balance electrolítico. La presencia de daño miocárdico focal es probablemente otra manifestación de la hipovolemia, hemoconcentración y acidosis (137). Este daño miocárdico contribuiría a la congestión pulmonar y al edema (241).

La hipopotasemia sería también un factor contribuyente a la necrosis focal miocárdica.

Las glándulas adrenales se encuentran usualmente disminuidas de tamaño y pueden mostrar tubularización de la zona fasciculada.

Estos cambios son consecuencia del stress y del shock de rápida instalación en el cólera agudo.

CUADRO CLINICO

Los hallazgos clínicos se pueden predecir fácilmente conociendo la fisiopatología de la enfermedad. El período de incubación es de 12 a 48 horas. Después de varias deposiciones diarreicas comienza el cuadro característico, el cual se manifiesta por deposiciones extraordinariamente numerosas, que muy pronto dejan de ser fecaloideas para volverse acuosas y parecidas al puré de harina o agua de arroz. Estas van acompañadas de vómitos sin esfuerzos y no precedidos de náuseas así como penosos calambres en las pantorrillas debidos a la deshidratación.

El volumen de las primeras deposiciones pueden alcanzar o superar el litro. No hay cólicos abdominales dado que se trata de una diarrea típicamente ileal y no colónica. A consecuencia de la gran deshidratación y debido a la influencia de la enterotoxina cólica, se desarrolla en pocas horas un cuadro gravísimo de shock hipovolémico con gran hemoconcentración, hipokalemia y acidosis metabólica. SE pueda observar intenso enoftalmos, piel fría y cianótica y voz ronca (voz cólica). Hipotermia a nivel axilar junto con hipertermia rectal en muchos casos; pulso filiforme, secreción urinaria que disminuye progresivamente hasta llegar a la anuria.

Esta insuficiencia renal se revierte rápidamente con la reposición del volumen líquido y electrolítico perdido, pero si existe mal manejo o retardo en la rehidratación puede haber fallo

renal prolongado, con lesiones tubulares tipo vasculares a causa de la hipokalemia.

Si el enfermo no es tratado y el cuadro clínico es maligno, la muerte acontece en el llamado periodo asfíctico tras 24-48 horas, o a las pocas horas de iniciado el cuadro clínico (cólera fulminante o siderante) o aún antes de que se presente la diarrea (cólera seco).

Otras veces cesan las diarreas y las náuseas, la secreción urinaria se restablece y queda el llamado cólera tifoideo, caracterizado por estupor y fiebre. Las heces vuelven a ser fecaloides a medida que mejora el cuadro clínico. En ocasiones se observa un exantema en cuerpo y tronco pudiendo ser maculoso o difuso.

La letalidad de los casos típicos no tratados oscila entre 20 y 60% pero con el tratamiento adecuado puede ser prácticamente nulo.

VACUNA

Hay diferentes teorías sobre la efectividad de la vacuna anticolérica.

La escasa duración e inmunidad incompleta dada por la administración parenteral de vacunas a células muertas; la escasa o nula protección conferida por la administración enteral o parenteral de toxoide colérico purificado, la existencia de un caso de reinfección de cólera de un mismo individuo ha traído pesimismo en cuanto a la prevención del cólera a través de vacunas (102, 159).

En contraste con esto, se ha observado que en áreas endémicas donde existen formas suaves o subclínicas de cólera, éstas confieren inmunidad. A pesar que la incidencia del cólera es mayor en grupos entre 2-4 años y decrece en los mayores, se vió

que el título de anticuerpos aumenta con la edad.

Ciertos estudios han demostrado que la infección inicial con cólera confiere una protección sólida hasta 10 semanas contra la reinfección con el serotipo homo o heterólogo. (50)

En un estudio de campo hecho en Pakistán (zona rural del este) en 1968 se usaron vacunas a células muertas monovalentes para Ogawa e Inaba, así como antígeno purificado de Inaba. El objeto fue determinar el grado de protección inducida contra la infección por serotipo heterólogo de V. cólera, así como la relación entre el nivel de protección, los resultados de las pruebas de protección en animales y evaluar la respuesta serológica en humanos. Dado que los casos de cólera que siguieron a la incubación fueron esencialmente a Inaba, este análisis se limitó a la efectividad contra ese serotipo. Los resultados indican que la protección conferida por la vacuna depende del desarrollo de un tipo específico de inmunidad. El estudio en 1968 demostró que al menos, para el cólera por el serotipo Inaba, la inmunidad conferida por la vacuna era específica para el serotipo de cada agente infeccioso o sea que la vacuna monovalente para Ogawa resultó inefectiva para el cólera por Inaba (46)

Se utilizó un modelo de ratón pequeño para la evaluación de la significancia inmunoproliférica de los antígenos nolipopolisacáridos del V. cólera. La efectividad de la protección de los anticuerpos contra los componentes nolipopolisacáridos de la variedad 569 b es mayor que la de los anticuerpos contra los lipopolisacáridos. Una investigación sobre el mecanismo de protección mediada por anticuerpos en este modelo sugiere que la capacidad protectora de los anticuerpos depende de su capacidad para bloquear la fijación del V. cólera. (88)

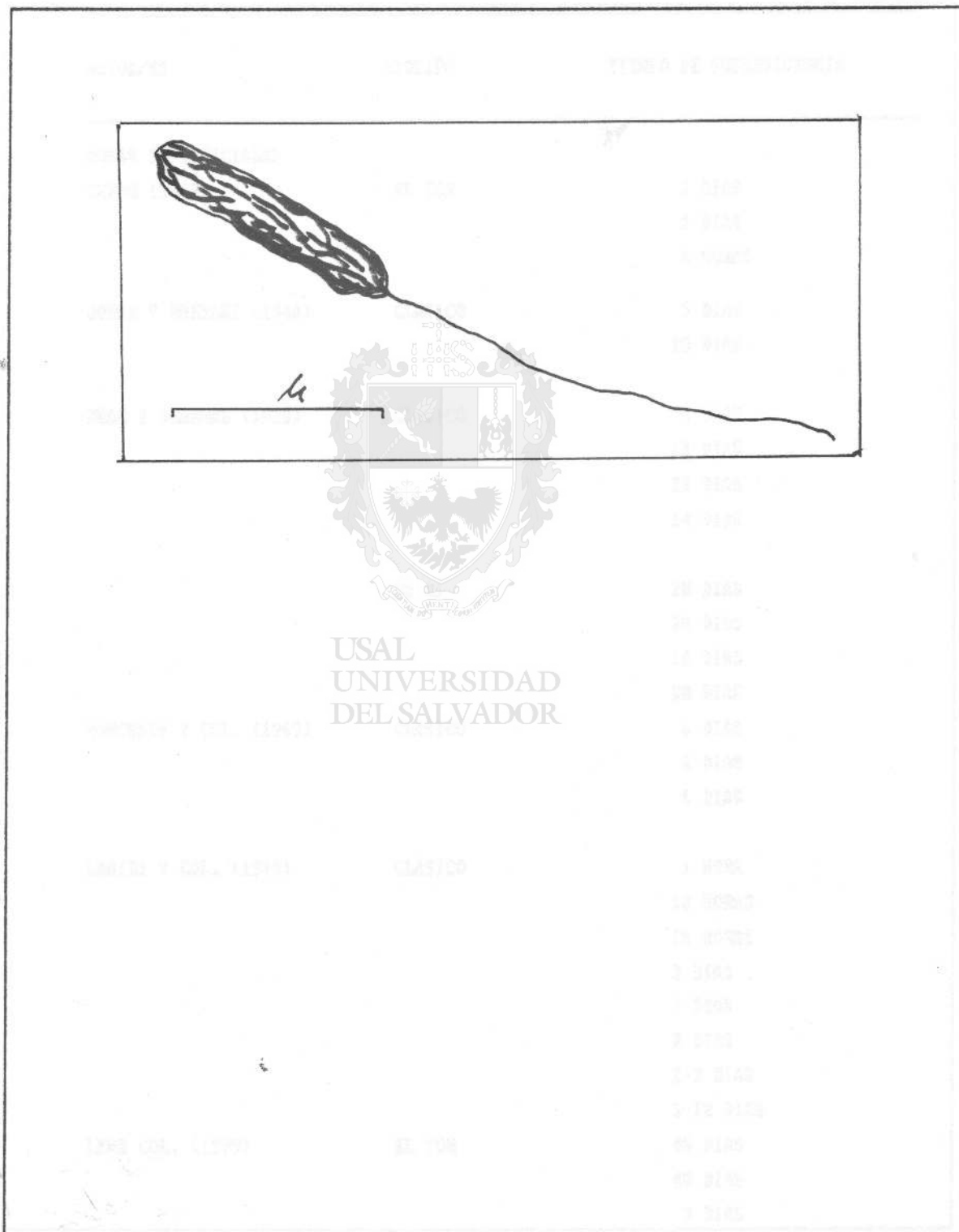
Existiría una protección natural contra el V. cólera en el

organismo que estaría asociada a anticuerpos antibacterianos y antitoxinas en el intestino que actuarían sinérgicamente. Se sugiere que un episodio de cólera protege de otro cercano con una efectividad del 61% (202). A pesar que la administración parenteral de la vacuna ofrece insuficiente protección, nuevas vacunas orales ofrecen mayores promesas. Se evaluó en un estudio realizado en adultos voluntarios con vacunas preparadas con V. cólera muerto sólo o más el agregado de la subunidad B de la toxina. Datos preliminares indicaron una protección del 85 % para la forma combinada (V. cólera muertos más subunidad B) contra un 58 % de protección para la otra vacuna (244).



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

VIBRIO CHOLERAEE



SOBREVIDA DEL V. CHOLERAЕ EN EL AGUA

AUTOR/ES	BIOTIPO	TIEMPO DE SUPERVIUENCIA
AGUAS SUPERFICIALES		
CHENG (1963)	EL TOR	3 DIAS
		2 DIAS
		6 HORAS
GOBAR Y MAKRAWI (1948)	CLASICO	5 DIAS
		10 DIAS
KHAN Y AGARWAL (1929)	CLASICO	8 DIAS
		18 DIAS
		29 DIAS
		14 DIAS
		20 DIAS
KONCHADY Y COL. (1969)	CLASICO	20 DIAS
		18 DIAS
		20 DIAS
		6 DIAS
		6 DIAS
LAHIRI Y COL. (1939)	CLASICO	6 DIAS
		18 HORAS
		18 HORAS
		3 DIAS
		2 DIAS
LEMA COL. (1979)	EL TOR	2 DIAS
		2-3 DIAS
		3-12 DIAS
		48 DIAS
		48 DIAS
		3 DIAS

SOBREVIVENCIA DEL V. CHOLERAE EN HECE

AUTOR/ES	BIOTIPO	TIEMPO DE SUPERVIVENCIA
ABEL Y CLAUSSEN (1895)	CLASICO	10 - 29 DIAS
GHENG (1963)	EL TOR	1 - 4 DIAS
GILDEMEISTER Y BAERTHLEIN (1915)	CLASICO	10 DIAS - MX 51
GREIG (1914)	CLASICO	1-3 MX 10-17 DIAS
SHODA, KOREYEDA Y OTOMO (1934)	CLASICO	1-5 DIAS 0.5 - 2 DIAS 6 HORAS



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR